



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Neurophysiologische Diagnostik: Nahinfrarotspektroskopie

Terborg, Christoph ; Keller, Emanuela

Abstract: Untersuchungsmethoden der klinischen Elektroneurophysiologie sind die Elektroenzephalographie, die Messung evozierter Potenziale, die Elektroneurographie und die Elektromyographie. In den letzten Jahrzehnten haben die Fortschritte in der Neurosonologie die Untersuchung der extra- und intrakraniellen Gefäße mit hoher Sensitivität und Spezifität ermöglicht. Weitere physiologische Parameter, die zum Monitoring und zur Überwachung des neurologischen Intensivpatienten Anwendung finden, sind die Messung des intrakraniellen Drucks, des zerebralen Perfusionsdrucks, des O₂-Partialdrucks im Hirngewebe, die Nahinfrarotspektroskopie, die zerebrale Mikrodialyse sowie die Messung des zerebralen Blutflusses.

DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-662-46500-4_5

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-121922>

Book Section

Accepted Version

Originally published at:

Terborg, Christoph; Keller, Emanuela (2015). Neurophysiologische Diagnostik: Nahinfrarotspektroskopie.

In: Schwab, Stefan; Schellinger, Peter; Werner, Christian; Unterberg, Andreas; Hacke, Werner. NeuroIntensiv.

Berlin / Heidelberg: Springer, 75-79.

DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-662-46500-4_5

Neurophysiologische

Diagnostik

5.5 Nahinfrarotspektroskopie –

C. Terborg, E. Keller

5.5.1 Technik –

5.5.2 Anwendung und Indikation –

5.5.3 Besonderheiten –

5.5.4 Perspektiven –

Literatur –

5.5 Nahinfrarotspektroskopie

C. Terborg, E. Keller

Einführung

Die Überwachung der zerebralen Perfusion und Oxygenierung ist mit den bisherigen Methoden entweder zeit- und kostenaufwendig (Xenon-Dilution), erfordert einen Transport eines potenziell instabilen Patienten (SPECT, PET, Perfusions-CT, MRT) oder ist invasiv (Oxymetrie im Bulbus der V. jugularis, ptiO₂-Monitoring, Thermodiffusionssonde). Diese Techniken sind daher insbesondere bei kritisch Kranken nur eingeschränkt einsetzbar und für ein perioperatives oder intensivmedizinisches Monitoring ungeeignet.

Das ideale Monitoringverfahren ist nichtinvasiv, technisch einfach („bedside“), ohne Nebenwirkung für den Patienten, beliebig oft wiederholbar und klinisch bedeutsam. Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) erfüllt zwar diese Anforderungen, misst jedoch Blutflussgeschwindigkeiten und keinen echten Blutfluss. Eine Messmethode des zerebralen Blutflusses (CBF), die am Krankenbett mit innerhalb von Minuten verfügbaren Resultaten einfach durchzuführen ist und mehrmals täglich wiederholt werden kann, ist bis heute nicht vorhanden.

Mit der Einführung der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) gelang es erstmals, nichtinvasiv und in hoher zeitlicher Auflösung Parameter der zerebralen Perfusion und Oxygenierung, d. h. Änderungen von zerebralem Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin, darzustellen [79]. In vielen Studien wurde erfolgreich eine lokale Mehrdurchblutung auf verschiedene funktionelle Stimuli nachgewiesen, die mit den Ergebnissen von funktioneller MRT und PET korrelierten [80]. Mittels NIRS wurde die Vasomotorenreaktivität bei verschiedenen zerebrovaskulären Erkrankungen untersucht und ein perioperatives hämodynamisches Monitoring vorgenommen.

Während die Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung bei einigen kommerziellen NIRS-Geräten in den 90er Jahren nicht reliabel war, wurden mittlerweile durch die neue Technologie der Tiefen- und räumlich aufgelösten Spektroskopie vielversprechende Ergebnisse erzielt, die sich möglicherweise als neues klinisches Monitoringverfahren für Patienten mit kritisch geminderter zerebraler Oxygenierung erweist. Darüber hinaus ist eine bettseitige Messung der zerebralen Perfusion mittels NIRS und intravenöser Injektion des Farbstoffes Indocyaningrün (ICG) möglich, was insbesondere für Patienten mit ischämischem Hirninfarkt auf Stroke Units und Intensivstationen und im Hinblick auf die Thrombolyse relevant sein könnte.

5.5.1 Technik

Licht im Nahinfrarotbereich (700–1000 nm) durchdringt biologisches Gewebe und wird geschwächt durch Streuung und Absorption von zerebralen „Farbstoffen“ bzw. Chromophoren, insbesondere durch oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin (O₂Hb, HHb) und die mitochondriale Cytochromoxidase a, a₃ (CytOx). Da diese Chromophoren jeweils spezifische Extinktionskoeffizienten besitzen, können ihre Konzentrationsänderungen aus der Absorption des aufgefangenen Lichtes anhand des Lambert-Beer-Gesetzes errechnet werden.

Voraussetzung dafür ist, dass sowohl der Anteil der Streuung als auch die optische Weglänge der Photonen konstant bleiben. Da in den meisten kommerziellen NIRS-Geräten die optische Weglänge nach Time-of-flight- (TOF) und Frequency-domain-Studien nur geschätzt wird, muss das Lambert-Beer-Gesetz um diesen Faktor modifiziert werden. Es können daher nur *Änderungen* der Chromophorenkonzentration (und nicht ihr biologischer Nullwert) in absoluten Werten gemessen werden. Änderungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) und der zerebralen Oxygenierung führen zu der mittels NIRS erfassbaren Änderung von [O₂Hb] und [HHb]. Dies ist die physiologische Basis für funktionelle Studien, zerebrales Monitoring und Untersuchungen der Vasomotorenreaktivität.

Die „spatially resolved spectroscopy“ (SRS) stellt ein NIRS-Verfahren dar, das auf der Photonendiffusionstheorie basiert. Mittels mehrerer Lichtdetektoren in definierten Abständen wird die Lichtabschwächung als Funktion des Laser-Detektor-Abstandes berechnet und ermöglicht so eine Angabe der prozentualen Gewebe-O₂-Sättigung. Zeitaufgelöste NIRS-Techniken erlauben mittlerweile sogar die bettseitige, absolute Quantifizierung der zerebralen Hb-Konzentration mit hoher Korrelation zu PET-Messungen (Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Ueda Y, Okada H, Yamashita Y. Neuroimage. 2006 Feb 1;29(3):697-705.).

5.5.2 Anwendung und Indikation

Monitoring der zerebralen Oxygenierung

Zahlreiche Untersuchungen haben sich mit dem Monitoring der zerebralen Oxygenierung mittels NIRS während Operationen und auf Intensivstationen beschäftigt (Übersichten bei [81], [82],[83], Ghosh A1, Elwell C, Smith M. Cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. Anesth Analg. 2012 Dec;115(6):1373-83. and Nielsen HB. Systematic review of near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygenation during non-cardiac surgery. Front Physiol. 2014 Mar 17;5:9). Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma war ein Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung und ein Anstieg des intrakraniellen Drucks mit nachfolgender Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks von einem Abfall von [O₂Hb] und einem Anstieg von [HHb] begleitet [84], und eine niedrige zerebrale Sauerstoffsättigung war mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert [85]; kritische Oxygenierungsschwellen konnten allerdings nicht definiert werden. Versuche, die Entwicklung und Lokalisation eines traumatischen intrazerebralen Hämatoms mittels NIRS vorzunehmen, sind aufgrund der derzeit noch geringen räumlichen Auflösung und der möglichen Artefaktüberlagerung kritisch zu bewerten. Verwirrende Befunde an Hirntoten aus den Anfängen der NIRS sind auf technische Unzulänglichkeiten einiger Geräte zurückzuführen und sollten nicht undifferenziert zu einer grundsätzlichen Ablehnung der NIRS-Technologie führen.

Ein Neuromonitoring während Karotisoperationen (funktionell mittels EEG oder SEP, hämodynamisch mittels TCD) erfolgt zur Vermeidung ipsilateraler Hirninfarkte und zur Frage der Indikation eines intraluminalen intraoperativen Shunts. Cw-NIRS-Studien während der Abklemmphase der A. carotis interna ergaben eine Abnahme von [O₂Hb] und eine Zunahme von [HHb] der ipsilateralen Hemisphäre, die mit einer Abnahme der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit in der TCD korrelierten. Die SRS wurde beim sequenziellen Abklemmen der A. carotis interna und externa während Karotis-TEA evaluiert. Es zeigte sich eine deutliche Korrelation der zerebralen Sauerstoffsättigung mit den dopplersonographisch gemessenen Flussgeschwindigkeiten der ipsilateralen A. cerebri media, dagegen nicht mit der Hautdurchblutung. Die Methode zeigte eine hohe Sensitivität und Spezifität für intrakranielle, aber nicht für extrakranielle Perfusionsänderungen [86]. Eine Abnahme des Sauerstoffsättigungsindex um $\geq 13\%$ während der Abklemmphase führte auch zu EEG-Veränderungen, andere Untersuchungen ergaben eine Abnahme der Sauerstoffsättigung zwischen 11 und 25 % als Prädiktor für eine zerebrale Ischämie [87], [88].

Die Anwendung der NIRS während Herzoperationen hatte das Ziel, die zerebrale Oxygenierung intraoperativ zu optimieren und ischämische Infarkte mit neurologischen und neuropsychologischen Folgen zu verhindern. Tierexperimentell wurde nachgewiesen, dass ein Herzstillstand in tiefer Hypothermie zu einer Reduktion des zerebralen [O₂Hb] und [CytOx] führte, die mit einem zerebralen Abfall von ATP, Kreatinphosphat und des intrazellulären pH einherging. In zwei prospektiven, randomisierten Studien während koronarer Bypasschirurgie führte die zerebrale Oxygenierungsmessung mit standardisierter Korrektur bei einem Abfall von $\geq 20\%$ zu geringeren Desoxygenierungsepisoden, postoperativ kürzerem Intensivstationsaufenthalt und weniger Organkomplikationen [89], und je häufiger die zerebrale Sauerstoffsättigung unter 50 % lag, desto häufiger traten postoperative neuropsychologische Störungen auf [90].

Untersuchungen zur Oxygenierung bei zerebrovaskulären Erkrankungen sind begrenzt. Im Fall eines akuten Verschlusses der A. cerebri media wurde während intraarterieller Thrombolyse ein Anstieg der zerebralen Oxygenierung mittels NIRS registriert, ohne dass dies bisher systematisch untersucht wurde [91]. Bei raumfordernden Mediainfarkten zeigte sich eine große Varianz der zerebralen Oxygenierung mit einer plausiblen Seitendifferenz von $-10,7\%$ auf der Infarktseite, die sich mit zunehmendem Verlauf verringerte und nach Kraniektomie wieder zunahm. Allerdings war die Interpretation dieser Daten komplex und verhalf nicht zu einer therapeutischen Entscheidung [92]. Bei Subarachnoidalblutungen ergab das Oxygenierungsmonitoring mittels tiefaufgelöster NIRS Deoxygenierungen, die verlässlicher als die TCD Vasospasmen bzw. deren hämodynamischen Folgen erfasste [Yokose N, Sakatani K, Murata Y, Awano T, Igarashi T, Nakamura S, Hoshino T, Katayama Y. Bedside monitoring of cerebral blood oxygenation and hemodynamics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by quantitative time-resolved near-infrared spectroscopy. World Neurosurg. 2010 May;73(5):508-13.]

NIRS-Messungen unter Reanimation ergaben einen Anstieg der zerebralen Oxygenierung nach Wiedererlangung der spontanen Zirkulation und könnten als prognostischen Marker dienen [Asim K, Gokhan E, Ozlem B, Ozcan Y, Deniz O, Kamil K, Murat Z, Aydin C, Selman Y. Near infrared spectrophotometry (cerebral oximetry) in predicting the return of spontaneous circulation in out-of-hospital cardiac arrest. Am J Emerg Med. 2014 Jan;32(1):14-7. Ahn A, Nasir A, Malik H, D'Orazi F, Parnia S. A pilot study examining the role of regional cerebral oxygen saturation monitoring as a marker of return of spontaneous circulation in shockable (VF/VT) and non-shockable (PEA/Asystole) causes of cardiac arrest. Resuscitation. 2013 Dec;84(12):1713-6].

Die NIRS scheint also für ein Monitoring der zerebralen Oxygenierung durchaus geeignet zu sein, allerdings ist die Interpretation der Daten aufgrund der NIRS-Technik und der komplexen Pathophysiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen diffizil.

Vasomotorenreaktivität

(. Abb. 5.25)

Die Quantifizierung der Vasomotorenreaktivität mittels NIRS wurde ausführlich untersucht und zeigte vergleichbare Ergebnisse zu etablierten Methoden. Bei unreifen und gesunden Neugeborenen korrelierte die mit NIRS gemessene CO₂-Reaktivität mit dem CBF und dem zerebralen Blutvolumen (CBV). Simultane Messungen mittels TCD und cw-NIRS bei Probanden und Patienten mit verschiedenen Stenosegraden der A. carotis interna ergaben übereinstimmend eine mit dem Stenosegrad abnehmende CO₂-Reaktivität. Bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie zeigte sich eine deutliche Minderung der CO₂-Reaktivität in der NIRS, die dem Ausmaß der mikroangiopathischen Veränderungen in CT und MRT entsprach und eine ähnliche Sensitivität und Spezifität wie die TCD besaß [93], [94]. Die bezüglich der Elimination extrazerebraler Signale optimierte SRS ergab ebenfalls eine hohe Korrelation mit der normierten CO₂-Reaktivität in der TCD [95].

Mittels absoluter Hämoglobinquantifizierung zeigte sich bei Patienten mit symptomatischen Karotisverschlüssen eine erhöhte Sauerstoffsättigung in Ruhe (!) und eine verminderte Zunahme der Oxygenierung unter CO₂-Stimulation im Vergleich zu asymptomatischen Patienten. Dies könnte ein hämodynamisches und metabolisches Muster für das Risiko zukünftiger Hirninfarkte darstellen [96]. Auch bei Patienten mit Subarachnoidalblutung konnte mittels NIRS ein Online-Monitoring der zerebralen Autoregulation, deren Einschränkung mit dem Risiko von Vasospasmen assoziiert ist, gezeigt werden [97].

Die NIRS ist somit eine alternative Methode zur Messung der Vasomotorenreaktivität, insbesondere bei Fehlen eines temporalen Knochenfensters für die TCD.

CBF-Studien

Die nichtinvasive Messung des zerebralen Blutflusses ist eine der vielversprechendsten Einsatzgebiete der NIRS. Als intravaskulärer Tracer wurde [O₂Hb] nach rascher pulmonaler Oxygenierung verwandt. Diese Methode korrelierte bei Neugeborenen (Transmissionsmodus) mit der ¹³³Xenon-Methode, erwies sich aber beim Erwachsenen (Reflexionsmodus) als nicht valide.

Indocyaningrün (ICG) ist ein Chromophor mit einem Absorptionsmaximum bei 805 nm, es ist äußerst nebenwirkungsarm, von der FDA zugelassen und wird seit über 40 Jahren in der Kardiologie, der Leberfunktionsdiagnostik und in der Augenheilkunde als Diagnostikum eingesetzt [98]. ICG stellt damit nach i.v.-Injektion einen idealen Indikator zur Erfassung von Farbstoffverdünnungskurven mittels NIRS über dem Kortex dar. Tierexperimentell zeigten sich keine neurotoxischen Effekte von ICG unter NIR-Lichtexposition in Dosen, die zur CBF-Messung erforderlich sind [99]. Roberts et al. quantifizierten erstmals ICG-Dilutionskurven, indem das Eingangssignal für den Kopf invasiv durch arterielle Fiberoptikkatheter gewonnen wurde [100].

Der „blood flow index“ (BFI) wurde von Kübler et al. aus der Fluorescein-Flussmessung hergeleitet, benötigt keine Katheteranlage und ermöglicht den Einsatz des NIRS-CBF-Monitorings als strikt nichtinvasives Verfahren [101]. Der BFI wird berechnet aus dem Quotient maximaler Veränderung der ICG-Absorption und der Zeit zwischen 10 und 90 % des ICG-Anstiegs. Es wurde tierexperimentell gezeigt, dass der BFI mit dem mittels Mikrosphären gemessenen kortikalen zerebralen Blutfluss und nicht mit der Durchblutung der Haut korreliert. Erste klinische Anwendungen des BFI bei Kindern dokumentierten die einfache Anwendbarkeit der Methode und die gute Reproduzierbarkeit des BFI [102].

Mit der NIRS-ICG-Dilutionsmethode ließ sich bei Patienten mit akutem Mediainfarkt das Perfusionsdefizit der betroffenen Hemisphäre eindeutig nachweisen, und die Time-to-peak-Seitendifferenzen der NIRS korrelierten mit denen der Perfusions-MRT [103], [104]. . Abb. 5.26 zeigt die Messung der ICG-Kinetik über beiden Hemisphären bei einem Patienten mit Territorialinfarkt der A. cerebri media. Auf der Infarktseite ist das ICG-Maximum geringer, die Zeit bis zum Erreichen des Maximums (Time-to-peak) länger, die Anstiegssteilheit der ICG-Kurve flacher und der BFI geringer als auf der gesunden Seite.

Einschränkend liefert der BFI keine Absolutwerte, sondern stellt nur ein relatives Maß für den zerebralen Blutfluss dar.

Durch komplexere Algorithmen der ICG-Dilutionskurven war es möglich, CBF-Absolutwerte zu bestimmen und erfolgreich bei gesunden erwachsenen Probanden mit der Perfusions-MRT zu validieren [105]. Durch Anwendung von TOF-Technologien gelang darüber hinaus eine bessere Tiefenauflösung mit Verminderung der Signalbeimischung extrazerebraler Strukturen [106]. Multikanalableitungen sind des Weiteren in der Lage, die geringe räumliche Auflösung zu erhöhen und topographische Informationen des CBF z. B. aus verschiedenen Gefäßterritorien zu visualisieren.

Eine vollständige Elimination der extrazerebralen Kontamination konnte durch eine kürzlich entwickelte NIRS-Hirngewebssonde erreicht werden [107]. Eine konventionelle Parenchymsonde zur Messung des intrakraniellen Drucks (ICP-Sonde) wurde mit Lichtleitern bestückt. Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma oder Schlaganfall, die sowieso eines ICP-Monitorings bedürfen, kann damit gleichzeitig ICP, Hirntemperatur, CBF, CBV, Gewebe-O₂-Sättigung, sowie [O₂Hb] und [HHb] gemessen werden.

5.5.3 Besonderheiten

Bei der Handhabung der NIRS-Geräte sind einige Besonderheiten zu beachten. Im Unterschied zur Messung bei Kindern erfolgt die Untersuchung Erwachsener im Reflektionsmodus, d. h. beide Optoden befinden sich auf einer Kopfhälfte, und lediglich das reflektierte Licht erreicht wieder die Oberfläche, kann detektiert und zur Berechnung der Konzentrationsänderungen der Chromophoren verwandt werden. Bei den üblichen Ein-Kanal-Geräten wird eine Laserdiode im Abstand von 3–6 cm von einem Photoelement lichtgeschützt platziert.

Ein wesentliches Problem ist die bisher fehlende Trennung von zerebralen und extrazerebralen Signalen beim konventionellen Ansatz mit über der Kopfhaut adaptierten Lichtleitern. Hautdurchblutung, variable Knochendicke und Liquorschicht führen zu einer Verfälschung der zerebralen Signale, insbesondere verunmöglichen sie die Bestimmung kritischer Schwellenwerte zur Detektion einer Ischämie. Es bleibt zu hoffen, dass Geräte mit absoluter Wegstreckenmessung und intelligentere Algorithmen, z. B. basierend auf Parallelmessungen transkutan und mit einer NIRS-Hirngewebssonde, diese Artefaktquelle in Zukunft ganz eliminieren können.

5.5.4 Perspektiven

Die NIRS bleibt eine vielversprechende Methode, nichtinvasiv und bettseitig Parameter der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung zu messen. Neue Entwicklungen zur Tiefenauflösung von NIRS-Signalen werden in Zukunft verlässlicher zerebrale von extrazerebralen Signalen trennen, wie im Vergleich zum PET gezeigt wurde [108]. CBF-Messungen der NIRS-ICG-Dilutionsmethode könnten beim Schlaganfall, während Operationen und auf Intensivstationen eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der zerebralen Perfusion spielen. Autoregulationsmessungen durch Frequenzanalyse und Korrelation der NIRS-Signale mit ICP- bzw. Blutdruckschwankungen erscheinen vielversprechend [109]. Durch Multikanalableitungen sind auch topographische Informationen erreichbar, die einen wichtigen Schritt in der Entwicklung der NIRS als „optisches CT“ darstellen. Interessant sind auch Versuche, die mitochondriale Cytochromoxidase c als Marker des zellulären Sauerstoffmetabolismus mittels NIRS zu monitoren [110].

Ein NIRS-Monitoring hat sich insbesondere bei Herzoperationen etabliert, da zerebrale Sauerstoffsättigungsabfälle durch geeignete Maßnahmen therapiert werden können (z.B. [Harilall Y, Adam JK, Biccard BM, Reddi A. The effect of optimising cerebral tissue oxygen saturation on markers of neurological injury during coronary artery bypass graft surgery. Heart Lung Circ. 2014 Jan;23(1):68-74.]). Allerdings sind weitere prospektive klinische Studien erforderlich zur Frage, ob diese optische Methode auch in anderen Bereichen therapeutische Entscheidungen ermöglicht und das Outcome von Patienten verbessert. Eine Weiterentwicklung differenzierterer wissenschaftlicher NIRS-Geräte zu einfachen, im Klinikalltag bedienbaren Instrumenten ist notwendig, bevor der breite Einsatz der NIRS empfohlen werden kann.

Zu 5.5

1. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977;198:1264–1267
2. Obrig H, Villringer A. Beyond the visible-imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1–18
3. Keller E, Mudra R. Measurement of cerebral blood flow with near infrared spectroscopy and indocyanine green dye dilution. *Curr Med Imaging Rev* 2007;3:139–150
4. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103 (Suppl 1):i3–13
5. Highton D, Elwell C, Smith M. Noninvasive cerebral oximetry: Is there light at the end of the tunnel? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:576–581
6. Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Whitfield PC, Czosnyka M, Menon D, Pickard JD. An observational study of near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1995;82:756–763
7. Dunham CM, Ransom KJ, Flowers LL, Siegal JD, Kohli CM. Cerebral hypoxia in severely brain-injured patients is associated with admission glasgow coma scale score, computed tomographic severity, cerebral perfusion pressure, and survival. *J Trauma* 2004;56:482–489; discussion 489–491
8. Al-Rawi PG, Smielewski P, Kirkpatrick PJ. Evaluation of a near-infrared spectrometer (niro 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head. *Stroke* 2001;32:2492–2500
9. Al-Rawi PG, Kirkpatrick PJ. Tissue oxygen index: Thresholds for cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy. *Stroke* 2006;37:2720–2725
10. Pennekamp CW, Bots ML, Kappelle LJ, Moll FL, de Borst GJ. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:539–545
11. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: A randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007;104:51–58
12. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GV. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87:36–44; discussion 44–35
13. Nagashima H, Okudera H, Kobayashi S, Iwashita T. Monitoring of cerebral hemodynamics using near-infrared spectroscopy during local intraarterial thrombolysis: Case report. *Surg Neurol* 1998;49:420–424
14. Damian MS, Schlosser R. Bilateral near infrared spectroscopy in space-occupying middle cerebral artery stroke. *Neurocrit Care*. 2007;6:165–173
15. Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick P. Clinical evaluation of near-infrared spectroscopy for testing cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery disease. *Stroke* 1997;28:331–338
16. Terborg C, Gora F, Weiller C, Rother J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy : A study with near-infrared spectroscopy and transcranial doppler sonography. *Stroke* 2000;31:924–929
17. Terborg C, Birkner T, Schack B, Weiller C, Rother J. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation during vasomotor reactivity tests by a new near-infrared spectroscopy device. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:36–41
18. Vernieri F, Silvestrini M, Tibuzzi F, Pasqualetti P, Altamura C, Passarelli F, Matteis M, Rossini PM. Hemoglobin oxygen saturation as a marker of cerebral hemodynamics in carotid artery occlusion: An integrated transcranial doppler and near-infrared spectroscopy study. *J Neurol* 2006;253:1459–1465
19. Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Carrera E, Brady KM, Kirkpatrick PJ, Pickard JD, Smielewski P. Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 41:1963–1968
20. Keller E, Nadler A, Imhof HG, Niederer P, Roth P, Yonekawa. New methods for monitoring cerebral oxygenation and hemodynamics in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Suppl)* 2002;82:87–92
21. Keller E, Ishihara H, Nadler A, Niederer P, Seifert B, Yonekawa Y, Frei K. Evaluation of brain toxicity following near infrared light exposure after indocyanine green dye injection. *J Neurosci Methods* 2002;117:23–31
22. Roberts I, Fallon P, Kirkham FJ, Lloyd Thomas A, Cooper C, Maynard R, Elliot M, Edwards AD. Estimation of cerebral blood flow with near infrared spectroscopy and indocyanine green. *Lancet* 1993;342:1425
23. Kuebler WM, Sckell A, Habler O, Kleen M, Kuhnle GE, Welte M, Messmer K, Goetz AE. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:445–456
24. Wagner BP, Gertsch S, Amann RA, Pfenninger J. Reproducibility of the blood flow index as noninvasive, bedside estimation of cerebral blood flow. *Intensive Care Med* 2003;29:196–200
25. Terborg C, Bramer S, Harscher S, Simon M, Witte OW. Bedside assessment of cerebral perfusion reductions in patients with acute ischemic stroke by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;75:38–42
26. Terborg C, Groschel K, Petrovitch A, Ringer T, Schnaudigel S, Witte OW, Kastrup A. Noninvasive assessment of cerebral perfusion and oxygenation in acute ischemic stroke by near-infrared spectroscopy. *Eur Neurol* 2009;62:338–343
27. Keller E, Nadler A, Alkhadi H, Kollias S, Yonekawa Y, Niederer P. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume by near infrared spectroscopy and indocyanine green dye dilution. *Neuroimage* 2003;20:828–839
28. Steinbrink J, Wabnitz H, Obrig H, Villringer A, Rinneberg H. Determining changes in nir absorption using a layered model of the human head. *Phys Med Biol* 2001;46:879–896
29. Keller E, Froehlich J, Muroi C, Sikorski C, Muser M. Neuromonitoring in intensive care: A new brain tissue probe for combined monitoring of intracranial pressure (icp) cerebral blood flow (cbf) and oxygenation. *Acta Neurochir (Suppl)* 2011;110:217–220
30. Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Ueda Y, Okada H, Yamashita Y. Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: Correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *Neuroimage* 2006;29:697–705
31. Lee JK, Kibler KK, Benni PB, Easley RB, Czosnyka M, Smielewski P, Koehler RC, Shaffner DH, Brady KM. Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. *Stroke* 2009;40:1820–1826
32. Kakihana Y, Matsunaga A, Yasuda T, Imabayashi T, Kanmura Y, Tamura M. Brain oxymetry in the operating room: Current status and future directions with particular regard to cytochrome oxidase. *J Biomed Opt* 2008;13:033001